

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/000743

International filing date: 21 January 2005 (21.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-015236  
Filing date: 23 January 2004 (23.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 March 2005 (17.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

24. 1. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2004年 1月23日  
Date of Application:

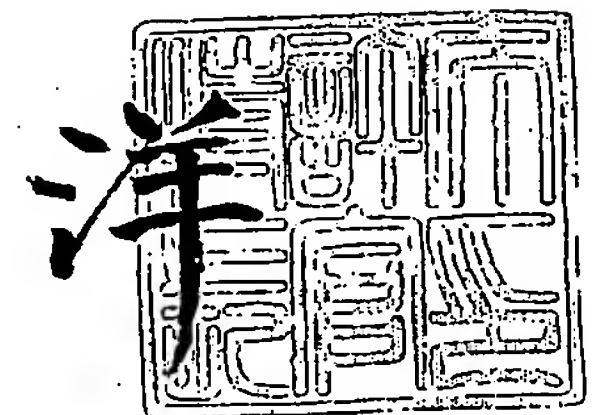
出願番号 特願2004-015236  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP 2004-015236]

出願人 独立行政法人科学技術振興機構  
Applicant(s):

2005年 3月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



出証番号 出証特2005-3017587

【書類名】 特許願  
【整理番号】 JP4480STM  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/203  
A61P 3/10

【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町牛島 27-17  
【氏名】 山口 葉子

【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県川崎市多摩区南生田 5-8-2  
【氏名】 五十嵐 理慧

【特許出願人】  
【識別番号】 503360115  
【氏名又は名称】 独立行政法人科学技術振興機構

【特許出願人】  
【住所又は居所】 神奈川県川崎市多摩区南生田 5-8-2  
【氏名又は名称】 五十嵐 理慧

【特許出願人】  
【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町牛島 27-17  
【氏名又は名称】 山口 葉子

【代理人】  
【識別番号】 100109726  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 園田 吉隆

【選任した代理人】  
【識別番号】 100101199  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 小林 義教

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 058621  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

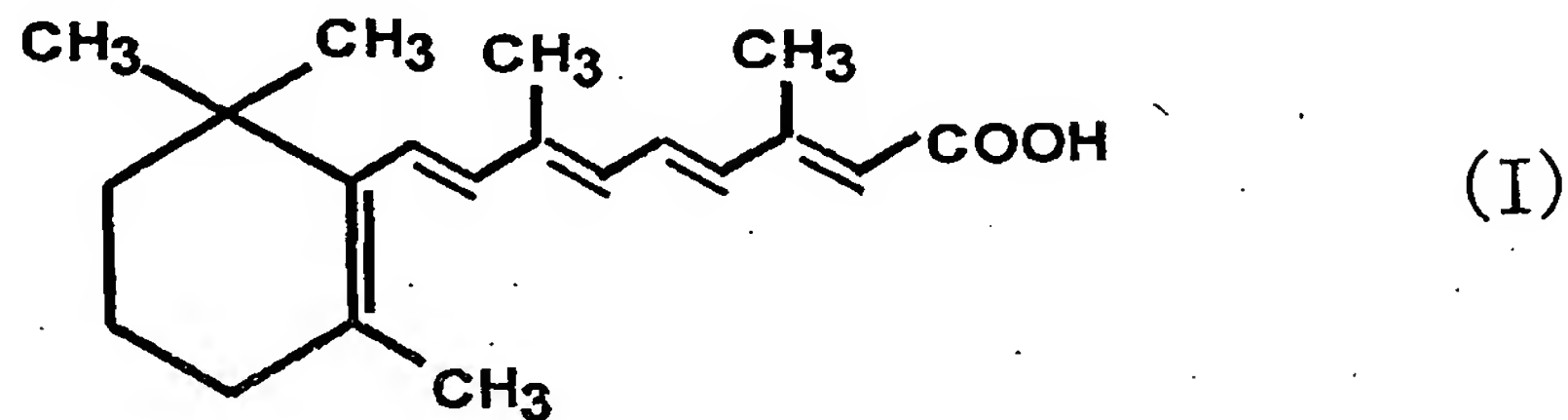
【請求項 1】

レチノイン酸を有効成分として含有することを特徴とする糖尿病の治療又は予防用の医薬。

【請求項 2】

レチノイン酸が下記式 (I) :

【化 1】



で表される全トランス-レチノイン酸であることを特徴とする請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

レチノイン酸の水性懸濁液の形態であることを特徴とする請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 4】

レチノイン酸がレチノイン酸と無機物質又は有機物質との複合粒子の形態であることを特徴とする請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 5】

前記無機物質が、多価金属無機酸塩であることを特徴とする請求項 4 に記載の医薬。

【請求項 6】

前記有機物質が、生分解性高分子であることを特徴とする請求項 4 に記載の医薬。

【書類名】明細書

【発明の名称】レチノイン酸を含有する糖尿病治療薬

【技術分野】

【0001】

本発明は、レチノイン酸を有効成分として含有する、糖尿病又はその関連疾患を予防及び／又は治療する薬剤に関する。より詳細には、血糖値をコントロールするのみならず、膵臓の $\beta$ 細胞に直接作用する糖尿病薬に関する。

【背景技術】

【0002】

現在、我が国では約600万人の糖尿病患者がいるといわれており、特に40歳以上ではその10人に1人が糖尿病であるという統計もある。糖尿病とは、「インスリンの作用不足に基づく慢性の高血糖を主徴とする代謝疾患群」と定義されており（日本糖尿病学会、糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告1999年）、主に、インスリンを分泌する膵臓の $\beta$ 細胞が何らかの原因で破壊されインスリンが欠乏してしまうために引き起こされるI型糖尿病と、膵臓からのインスリン分泌が低下した状態とインスリンの効果が不十分な状態（インスリン抵抗性の状態）が相俟って生じるII型糖尿病とに分類される。高血糖の状態が続くと、糖尿病の三大合併症といわれる網膜症、腎症、及び神経障害の他、脳卒中・心筋梗塞などの重篤な病態を引き起こす原因ともなり得る。

【0003】

近年、高血糖の発症メカニズムが明らかにされつつあり、従来のスルホニル尿素剤（SU）剤などの経口薬とインスリン製剤を主体とした糖尿病治療に加えて、新たな作用機序に基づいて、肝臓における糖新生や放出を阻害したり骨格筋や脂肪細胞における糖利用や貯蔵を促進するビグアナイド（BG）薬、腸管での糖吸収を低下させる $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、インスリン分泌は促進せずインスリンの作用を直接強めるインスリン作用増強薬（インスリン抵抗性改善薬）などが使用されている（非特許文献1）。また、膵臓の $\beta$ 細胞に直接作用する薬剤としては、上記SU剤以外の新規インスリン分泌促進薬としてNN-623、AY4166等が知られている（非特許文献1）。

【0004】

しかしながら、これらの経口薬は、いずれもインスリン分泌が保たれている患者には有効であるが、インスリン分泌が認められないI型糖尿病患者には有効とはいえず、そのような患者は血糖値を抑制するためのインスリン注射が欠かせない。また、II型糖尿病患者であっても、食事・運動療法および経口薬で十分な血糖コントロールが得られない場合、重症肺炎などの重症感染症を合併した場合、手術時、重症腎障害や重症肝障害を合併した場合、あるいは糖尿病性昏睡の時などにはインスリン注射が必要となる場合がある。

【0005】

【非特許文献1】太田眞夫、日医大誌、1999年、第66巻、第3号、第39-42頁

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

上記したように、従来の糖尿病治療薬は、血糖値をコントロールすることを主目的としており、 $\beta$ 細胞が破壊されたI型糖尿病やインスリン分泌機能が低下したII型糖尿病の患者は、煩雑なインスリン注射に頼らざるを得ないのが現状である。よって、破壊された又は機能低下した膵臓に直接作用し、糖尿病を根本的に治療できる医薬が求められている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者等は、従来からレチノイン酸に関する研究を独自に行ってきたおり、レチノイン酸をインビボ投与した場合に膵臓の機能を回復させることを初めて見出し、本発明をなすに至った。

よって本発明は、レチノイン酸を有効成分として含有する糖尿病の治療及び／又は予防

出証特2005-3017587

薬を提供し、それにより上記の課題を解決することができる。

【発明の効果】

【0008】

本発明に係る糖尿病の治療及び／又は予防のための医薬は、膵臓（ $\beta$ 細胞）に直接作用して機能を再生させると考えられる。よって、本発明の医薬は、インスリン抵抗性のII型糖尿病患者における血糖値調節のみならず、 $\beta$ 細胞が破壊されたI型糖尿病患者に対しても有効である。

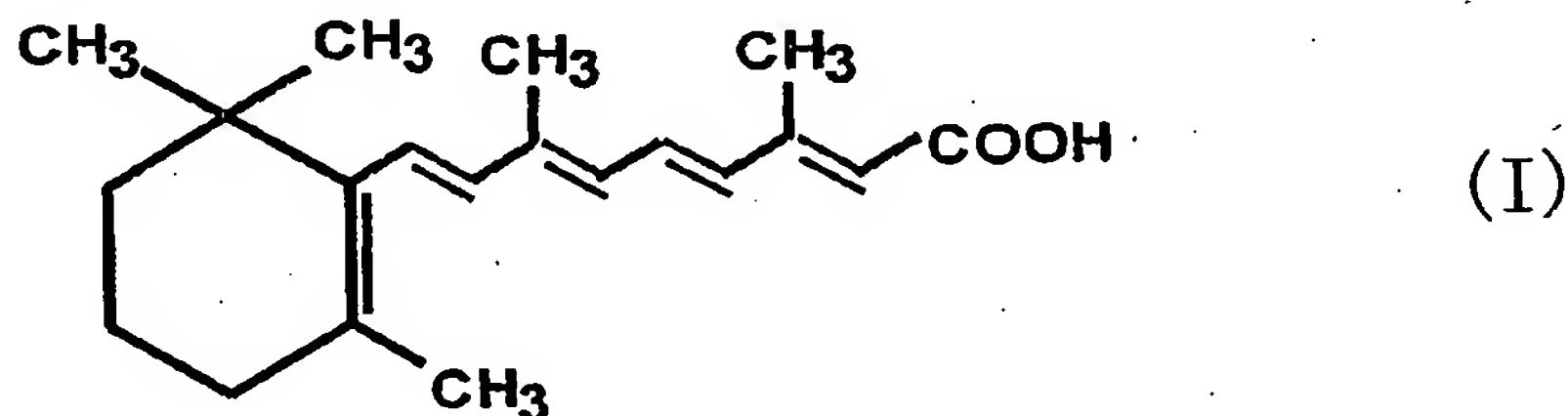
さらに、 $\beta$ 細胞を含む膵臓に作用してインスリン分泌能を向上させることにより、血糖値を適切な範囲に保つことができるので、高血糖に付随する種々の合併症等の予防及び治療にも有効である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明の医薬は、有効成分としてレチノイン酸を含有することを特徴とする。レチノイン酸はビタミンAに由来する脂溶性の小分子であり、主な異性体として全トランス-レチノイン酸と9-cis-レチノイン酸が知られている。本発明の医薬においては、下記式(I)で表される全トランス-レチノイン酸(all-trans retinoic acid)が好ましく使用される。

【化1】



【0010】

レチノイン酸は、未分化細胞に対する分化誘導作用を有し、形態形成においてモルフォゲン(morphogen)様の作用を発揮することが示唆されている。この分化誘導作用に基づいて、急性前骨髄球性白血病(APL: acute promyelocytic leukemia)の治療薬として臨床的に使用されている。また、最近の再生医療の研究において、アフリカツメガエルの初期原腸胚の原口上唇部をレチノイン酸で処理し、その後培養することによって、インビトロで膵臓への分化を誘導する方法が提案されている(特開2001-299335号公報)。

【0011】

即ち、レチノイン酸が高等生物の未分化細胞の分化を調節し、胚発生過程から膵臓を再生することはインビトロで再現されているが、従来の研究対象は、あらゆる組織(臓器)に分化する可能性を持った全能性の胚性幹細胞であり、レチノイン酸が各臓器由来の体性幹細胞に対してインビボで如何なる作用をするのかについての知見は何ら得られていない。本発明は、レチノイン酸がインビボで膵臓に作用し、 $\beta$ 細胞のインスリン分泌能を回復させて血糖調節機能を改善できるという新たな知見に基づいている。

【0012】

本発明の医薬の有効成分として使用されるレチノイン酸は、上記式(I)で表される全トランス-レチノイン酸が好ましいが、その異性体、エステル等の誘導體、塩、又はプロドラッグであってもよい。

さらに、本発明の医薬にあつては、レチノイン酸をそのまま配合してもよいが、適当な無機又は有機物質とレチノイン酸との複合粒子を調製し、そのレチノイン酸複合粒子を有効成分として配合してもよい。

【0013】

レチノイン酸複合粒子としては、カルシウムや亜鉛の炭酸塩又はリン酸塩といった無機



物質あるいは生分解性高分子等の有機物質で表面修飾した粒子及び当該物質と一体化した固形粒子などが挙げられる。これらのレチノイン酸複合粒子は、レチノイン酸の表面の全体又は一部を無機又は有機物質で被覆した形態、あるいは無機又は有機物質からなる固形粒子の内部にレチノイン酸を分散させた形態とすることができるが、これらに限られるものではない。このような複合粒子を用いることにより、レチノイン酸自体が持つ刺激性が緩和され、粒子に包含されたレチノイン酸の徐放性が付与される。

#### 【0014】

レチノイン酸無機物質複合粒子は、例えばレチノイン酸の両親媒性を利用することにより調製することができる。具体的には、無機物質として炭酸カルシウムを選択した場合を例にすると、まず、レチノイン酸を水溶液中に分散させることにより球状ミセルに形成させ、ミセル表面をマイナス荷電に覆われた状態とする。次いで、非イオン性界面活性剤を添加し、さらに塩化カルシウムを添加することによりミセル表面のマイナス荷電にカルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) を吸着させて、レチノイン酸のミセル同士の凝集・沈澱を防ぐことによりミセル表面がカルシウムイオンで覆われた球状、もしくは卵形等を有するミセルとする。さらに、炭酸ナトリウムを添加して炭酸イオン ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) 等の無機酸イオンをミセル表面のカルシウムイオンに吸着（結合）させて、ミセル表面荷電を完全に中和させる。その結果、レチノイン酸のミセル表面に炭酸カルシウムの皮膜が形成され、無機物質で表面修飾されたレチノイン酸複合粒子が得られる。

#### 【0015】

上記の方法でミセル表面に形成される炭酸カルシウムは、いわゆるガラス構造を有するアモルファスもしくは準安定相であるバテライト構造を有しているため、皮膜の水への溶解性が高く、生分解性が向上し、容易に分解される。その結果、得られたレチノイン酸炭酸カルシウム複合粒子を生体内に投与等した場合には、ミセル表面の炭酸カルシウム皮膜層が容易に分解し、内包されているレチノイン酸が放出され、その結果、薬効を徐放的に発揮することができることが確認された。

#### 【0016】

レチノイン酸を表面修飾する無機物質としては、上記した炭酸カルシウムのみならず、生体適合性を有する、例えば炭酸亜鉛、リン酸カルシウム等の多価金属無機塩が挙げられる。

上記のようにして形成される炭酸カルシウム等の無機物質で表面修飾されたレチノイン酸複合粒子は、一般的に約5～1000nmの粒子径を有している。本発明者等は、レチノイン酸のミセル表面に多価金属無機塩の皮膜を形成させる段階で、添加する塩化カルシウム等の金属ハロゲン化物または酢酸化物と、アルカリ金属炭酸化物またはリン酸化物とのモル比をおよそ1:0～1.0の範囲内に調整することにより、5～300nm程度の平均粒径を有する複合粒子を調製し得ることを見出した。このように小さな粒径を有する複合粒子は、レチノイン酸を皮下あるいは静脈内投与する場合、または皮膚投与（塗布投与等）し、経皮吸収させる場合に特に好ましい。

#### 【0017】

なお、上記の調製方法において使用する非イオン性界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン(8)オクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(20)コレステロールエステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が挙げられる。

#### 【0018】

一方、有機物質とレチノイン酸との複合粒子は、例えば乳酸／グリコール酸共重合体（PLGA）やポリ乳酸（PGA）といった生分解性ポリマーを用いて、一般的な粒子作成方法（液中乾燥法）に従って調製することができる。具体的には、生分解性高分子多価金属塩のハロゲン化炭化水素溶液にレチノイン酸を分散させ、得られた分散物をポリビニルアルコ

ール水溶液等に分散するとともにハロゲン化炭化水素を蒸発せしめて粒子化し、得られた粒子を蒸留水等で洗浄することにより調製される。

#### 【0019】

生分解性高分子として使用される乳酸／グリコール酸共重合体としては、D-体、L-体およびこれらの混合物のいずれでもよいがラセミ体が好んで使用される。乳酸／グリコール酸共重合体の共重合比（乳酸／グリコール酸；モル%）は、約95/5～45/55が好ましい。さらに好ましくは90/10～45/55である。その重量平均分子量は、およそ3,000～20,000が好ましく、さらに好ましくは3,000～15,000である。乳酸／グリコール酸共重合体の分散度（重量平均分子量／数平均分子量）は、1.2～4.0、好ましくは1.2～2.5程度とする。これらの共重合体は自体公知の方法にしたがって合成される。中でも、無触媒脱水縮合法で製造されたものが好ましい。

#### 【0020】

本発明において、共重合比、重量平均分子量の異なる2種以上の乳酸／グリコール酸共重合体を任意の割合で混合して用いてもよい。例えば、共重合比が50/50で重量平均分子量が約6,000の共重合体と共重合比が50/50で重量平均分子量が約3,000の共重合体の混合物などが使用される。混合するときの重量比は、75/25から25/75が適当である。本明細書中の重量平均分子量ならびに数平均分子量は、ポリスチレンを標準物質としたゲル浸透クロマトグラフィーによって測定した値を意味している。

#### 【0021】

上記調製方法においては、生分解性高分子とともに使用される多価金属の塩またはその酸化物としては、生体に悪影響を及ぼさない金属塩または金属酸化物であれば特に限定されない。アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウムなど）、亜鉛、鉄、銅、錫、アルミニウムなどと無機酸あるいは有機酸などの塩、あるいはそれらの金属の酸化物が用いられる。金属は、好ましくはアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、アルミニウム、特に亜鉛、カルシウムが好ましく用いられる。無機酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、チオシアン酸等が挙げられる。有機酸としては脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸が用いられる。

#### 【0022】

また、溶媒であるハロゲン化炭化水素としては、炭素数1または2の塩素化飽和炭化水素および炭素数1または2のフッ素化飽和炭化水素が好ましく用いられる。これらの具体例としては、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、1,1-ジクロロエタン、モノフルオロメタン、ジフルオロメタン等を挙げることができる。溶液は、生分解性高分子、多価金属の塩またはその酸化物およびハロゲン化炭化水素の合計重量に基づいて、生分解性高分子および多価金属の塩または酸化物をそれぞれ好ましくは10～90重量%および0.01～3重量%、より好ましくは30～80重量%および0.01～2重量%で含有する。

#### 【0023】

上記液中乾燥法において、ポリビニルアルコールに換えて、水と混和性の他の有機溶媒、例えば水酸基を1～3個有する脂肪族有機化合物を用いてもよく、このような化合物としては、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

#### 【0024】

本発明の医薬は、通常、レチノイン酸あるいは無機又は有機物質とのレチノイン酸複合粒子を薬理学的に許容し得る担体と混合して得られる組成物の形態で提供される。ここで、薬理学的に許容される担体としては、製薬分野で慣用されている各種有機又は無機担体物質が用いられ得る。

#### 【0025】

注射液などの液状製剤とする場合、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などの媒体に、レチノイン酸あるいはレチノイン酸複合粒子を分散又は溶解させる。特に、レチノイン酸を水性媒体に分散させた水性懸濁液とするのが好ましい。液体



製剤は、上記の媒体に加えて、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤などの付加的成分を含有してもよい。

#### 【0026】

また、本発明の医薬は、上記液状製剤を凍結乾燥させた製剤、あるいは、有効成分を固化させた製剤といった固形製剤の形態で提供してもよく、使用時に適当な溶媒に分散あるいは溶解させて注射液としてもよい。固形製剤とする場合には、賦形剤、結合剤、又は崩壊剤といった付加成分を配合してもよい。

本発明の医薬の剤形としては、通常は、上記のような注射液などの液状製剤を意図した剤形とされるが、投与方法によっては、外用剤（軟膏等）、坐剤、ペレット、経鼻剤、吸入剤等の非経口剤又はカプセル等の経口剤とすることもできる。

#### 【0027】

このようにして調製される本発明の医薬は、糖尿病（I型糖尿病、II型糖尿病を含む）の予防及び／又は治療、さらには、高血糖に付随する種々の疾患の予防及び／又は治療に有効である。

#### 【0028】

本発明の医薬の投与量は、投与患者、投与経路、症状などによって異なるが、例えば成人の糖尿病患者に経口投与する場合、有効成分であるレチノイン酸を、通常、体重1kg当たり約0.01~100mg/kg、好ましくは0.05~30mg、さらに好ましくは0.1~10mgを1回量とし、この量を1日1回~3回投与するのが好ましい。

#### 【0029】

なお、本発明の医薬は、膵臓のβ細胞に直接作用して糖尿病を改善し血糖値を正常に戻すことを特徴としており、従来の血糖調節剤のように低血糖状態を発症する危険性が低いと思われる。従って、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤（SU剤）といった従来の血糖値調節を意図した薬剤と併用しても差し支えない。

#### 【実施例1】

##### 【0030】

##### レチノイン酸製剤の調製

レチノイン酸は、市販のレチノイン酸（固体粒子）をそのまま使用した。

##### (1) レチノイン酸無機物質複合粒子の調製

レチノイン酸13.6mgを900μLのエタノール（またはメタノール）に溶解し、この溶液に0.5N-NaOH水溶液の100μLを加えた。このときのpHは、7~7.5であった。この溶液を母液として100μL採取し、これをTween 80を含む蒸留水100μLに加え、よく攪拌した。約30分後に、5M-塩化カルシウム含有水溶液を加え攪拌し、さらに30分後に1M-炭酸ナトリウム含有水溶液を加え、さらに攪拌した。一昼夜攪拌を継続した後、得られた溶液を一夜凍結乾燥し、目的とするレチノイン酸炭酸カルシウム複合粒子を作製した。

##### (2) レチノイン酸有機物質複合粒子の調製

PLGA（7.16g）、ZnO（40mg）及びレチノイン酸（800mg）をジクロロメタン中に投入し、vortex mixerで均一に分散させた。その後、事前に16gのポリビニルアルコール（分子量4.5万）及び11.2gの酢酸亜鉛を溶解した蒸留水（1600mL）中に前記の溶液をバイアルより注入し、約3時間攪拌し、ジクロロメタンを蒸発させた。ジクロロメタンが蒸発することによって形成された粒子を遠心分離機を使って分離した。沈殿として分離された粒子を蒸留水によって数回洗浄し、その後125μmのふるいで湿式濾過を行い、粒子サイズを統一させた。最後に、凍結乾燥機にて約一昼夜乾燥させた。

上記のように準備したレチノイン酸並びに無機及び有機物質とのレチノイン複合粒子を、生理食塩水に所定濃度（3~12mg/mL）で分散させて注射液を調製した。

#### 【実施例2】

##### 【0031】

実施例 1 で調製した注射液 (レチノイン酸 6 mg 配合) を、18 ~ 21 ゲージの注射針を装着したシリンジで、糖尿病ラットの背部に 1 mL 皮下注射を行った。18 ゲージ針を使用した場合は、注射後外科用アロンアルファにて部位を封入し液漏れを防止した。

#### 【0032】

その後、各ラットの体重変化を観察し、その結果を示したのが図 1 である。図 1 に見られるように、レチノイン酸を投与していない対照ラット (D) は、その体重が徐々に減少しているのに対し、レチノイン酸投与ラット (A) ~ (C) では、当初は体重減少が見られるものの、その後体重が増加する傾向が見られた。特に、レチノイン酸有機物質複合粒子製剤を投与したラット (C) では、短期間の体重減少の後に体重増加傾向に転じた。

レチノイン酸の投与量を 3 mg 及び 12 mg に換えた場合も同様の傾向が見られた。

#### 【実施例 3】

##### 【0033】

実施例 2 のラットの血漿インスリン濃度を測定した結果を図 2 に示す。レチノイン酸を投与していない対照ラット (D) では、血漿インスリン濃度が徐々に減少する傾向が見られるのに対し、レチノイン酸有機物質複合粒子 (6 mg) を投与したラット (C) では、約 15 日後を極小点として、その後は血漿インスリン濃度が上昇する傾向が見られた。これらの結果は、図 1 の体重変化が、糖尿病の進行 (対照ラット) 及び回復 (投与ラット) によることを裏付けるものである。

#### 【実施例 4】

##### 【0034】

実施例 2 のラットの血中グルコース濃度を測定した結果を図 3 に示す。ラットを絶食させない条件で測定したため、レチノイン酸投与の影響が明瞭に現れ難くなっているが、特に対照ラット (D) とレチノイン酸有機物質複合粒子投与ラット (C) とを比較すると、図 2 に示した血漿インスリン濃度の変化に応じて血中グルコース濃度 (血糖値) の増減が生じていることがわかる。

#### 【実施例 5】

##### 【0035】

レチノイン酸投与前後における各条件のラットの血漿インスリン濃度変化を比較したのが図 4 である。投与前と投与後 42 日目の値を比較すると、レチノイン酸を投与しない対照ラットではインスリン濃度の変化が見られないのに対し、レチノイン酸を投与したラットでは、いずれの条件においても、投与前に比較してインスリンレベルが上昇した。また、投与後 141 日目においても、対照ラットに比較すると投与ラットのインスリンレベルが高い傾向が見られた。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【0036】

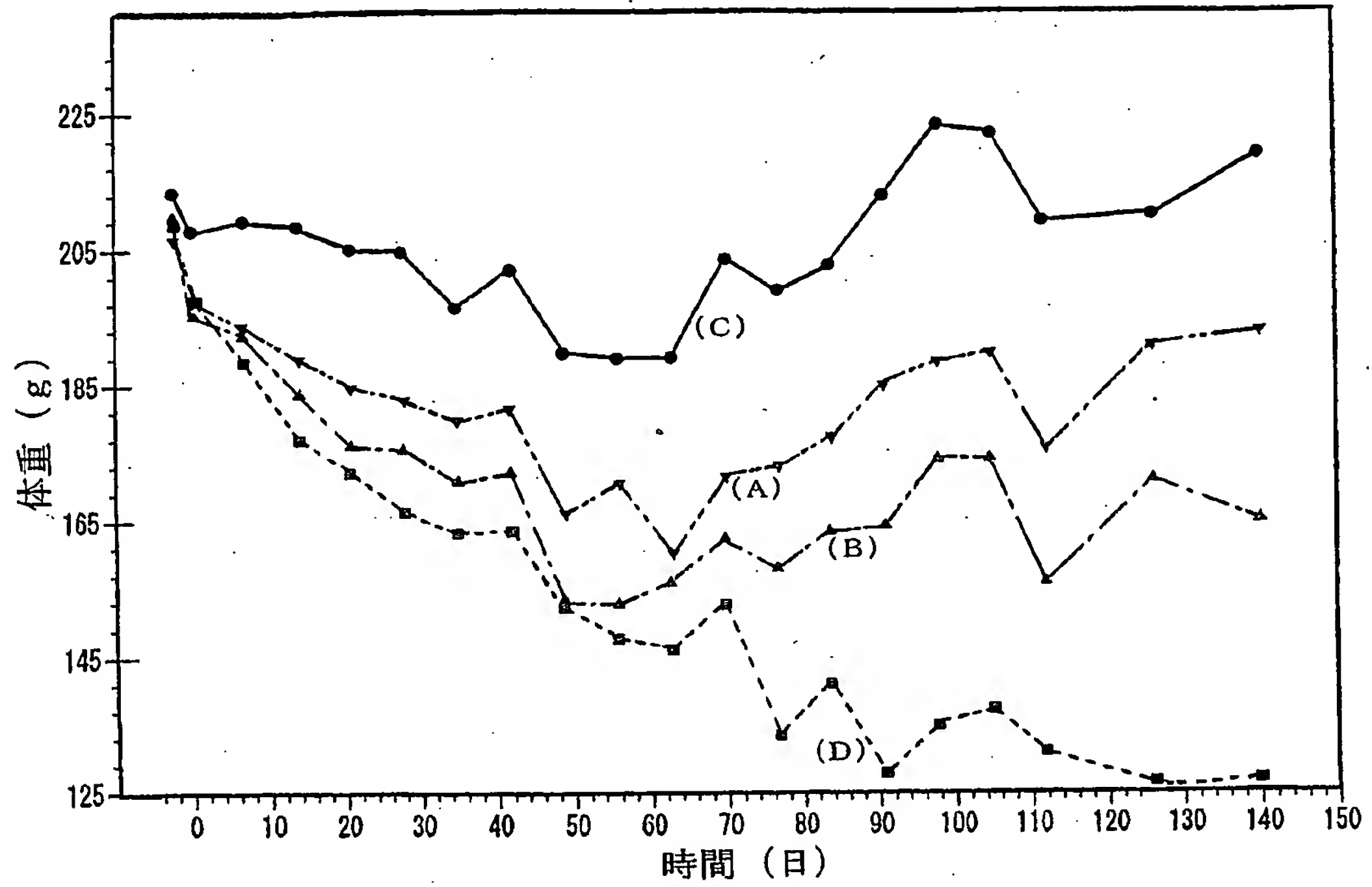
【図 1】レチノイン酸投与有無の糖尿病ラットの体重変化を示すグラフである。(A) レチノイン酸 (6mg) 投与ラット; (B) レチノイン酸無機物質 ( $\text{CaCO}_3$ ) 複合粒子 (6mg) 投与ラット; (C) レチノイン酸有機物質 (PLGA) 複合粒子 (6mg) 投与ラット; (D) 対照 (レチノイン酸無投与) ラット。

【図 2】レチノイン酸投与有無の糖尿病ラットの血漿インスリン濃度変化を示すグラフである。(C) レチノイン酸有機物質 (PLGA) 複合粒子 (6mg) 投与ラット; (D) 対照 (レチノイン酸無投与) ラット。

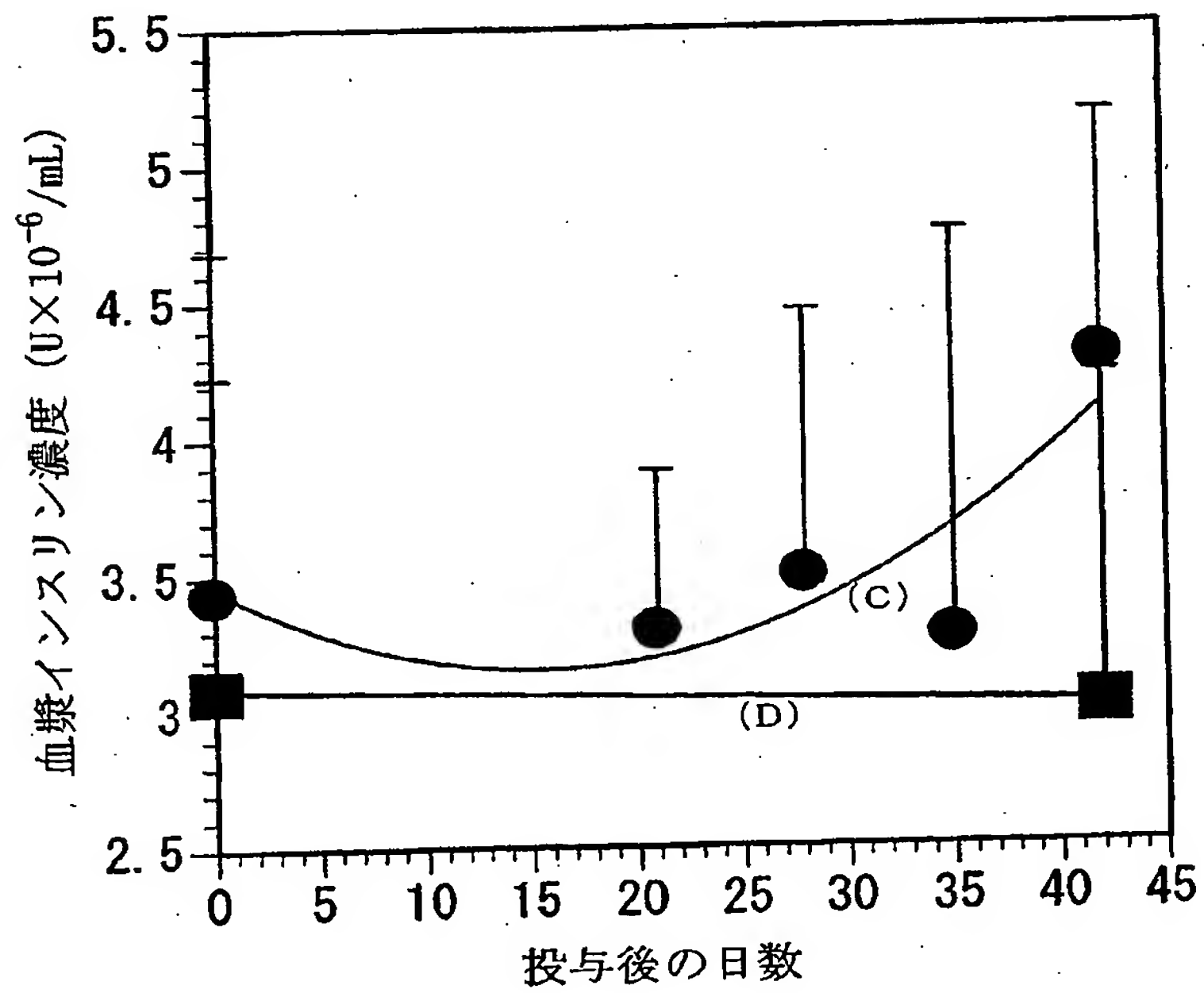
【図 3】レチノイン酸投与有無の糖尿病ラットの血中グルコース濃度変化を示すグラフである。(C) レチノイン酸有機物質 (PLGA) 複合粒子 (6mg) 投与ラット; (D) 対照 (レチノイン酸無投与) ラット。

【図 4】レチノイン酸投与有無の糖尿病ラットの血漿インスリン濃度変化を示すグラフである。RA: レチノイン酸投与ラット; Ra-Ca: レチノイン酸無機物質 ( $\text{CaCO}_3$ ) 複合粒子投与ラット; RA-PLGA: レチノイン酸有機物質 (PLGA) 複合粒子投与ラット; 対照: レチノイン酸無投与ラット。カッコ内の数値は投与量を示す。

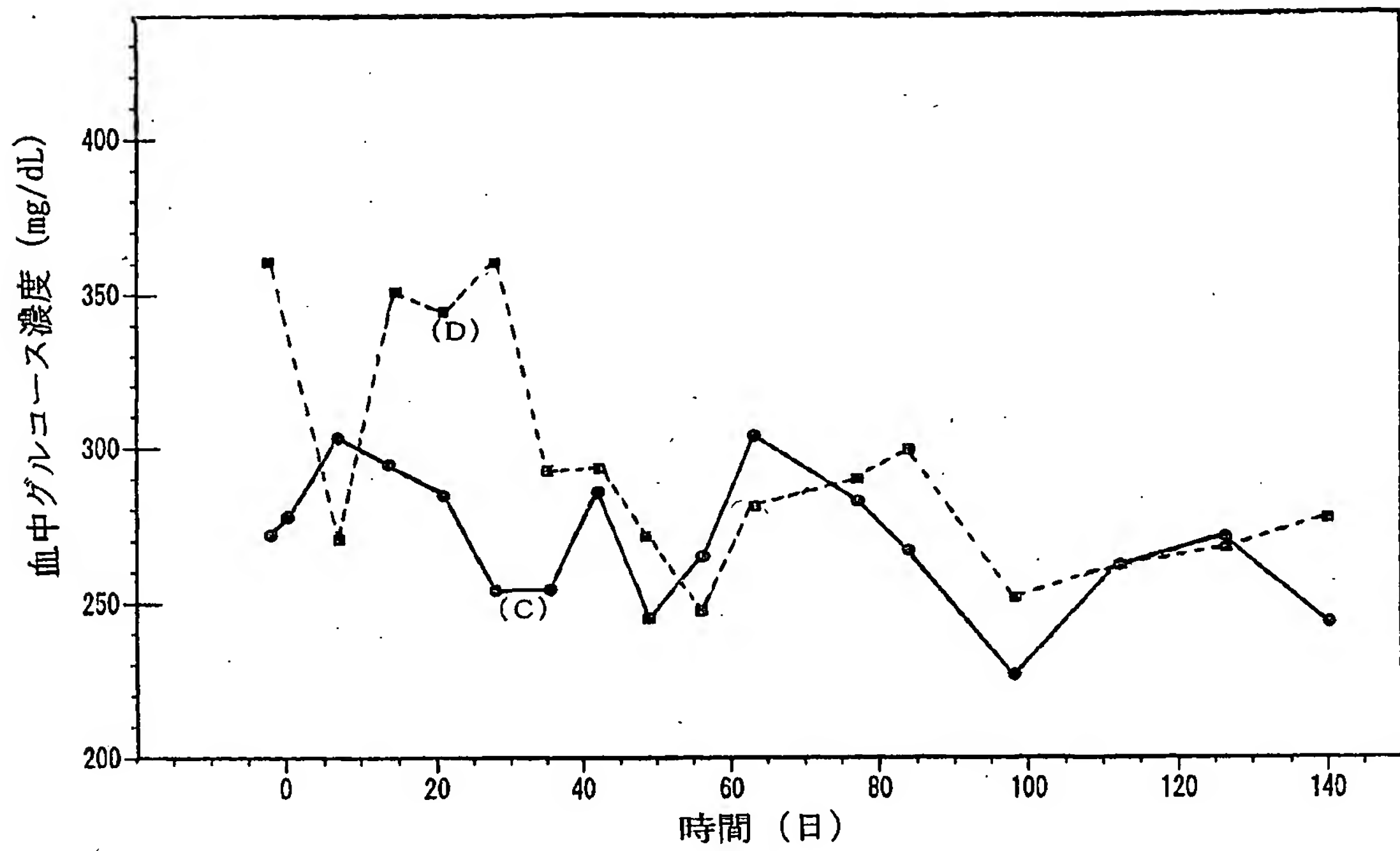
【書類名】 図面  
【図 1】



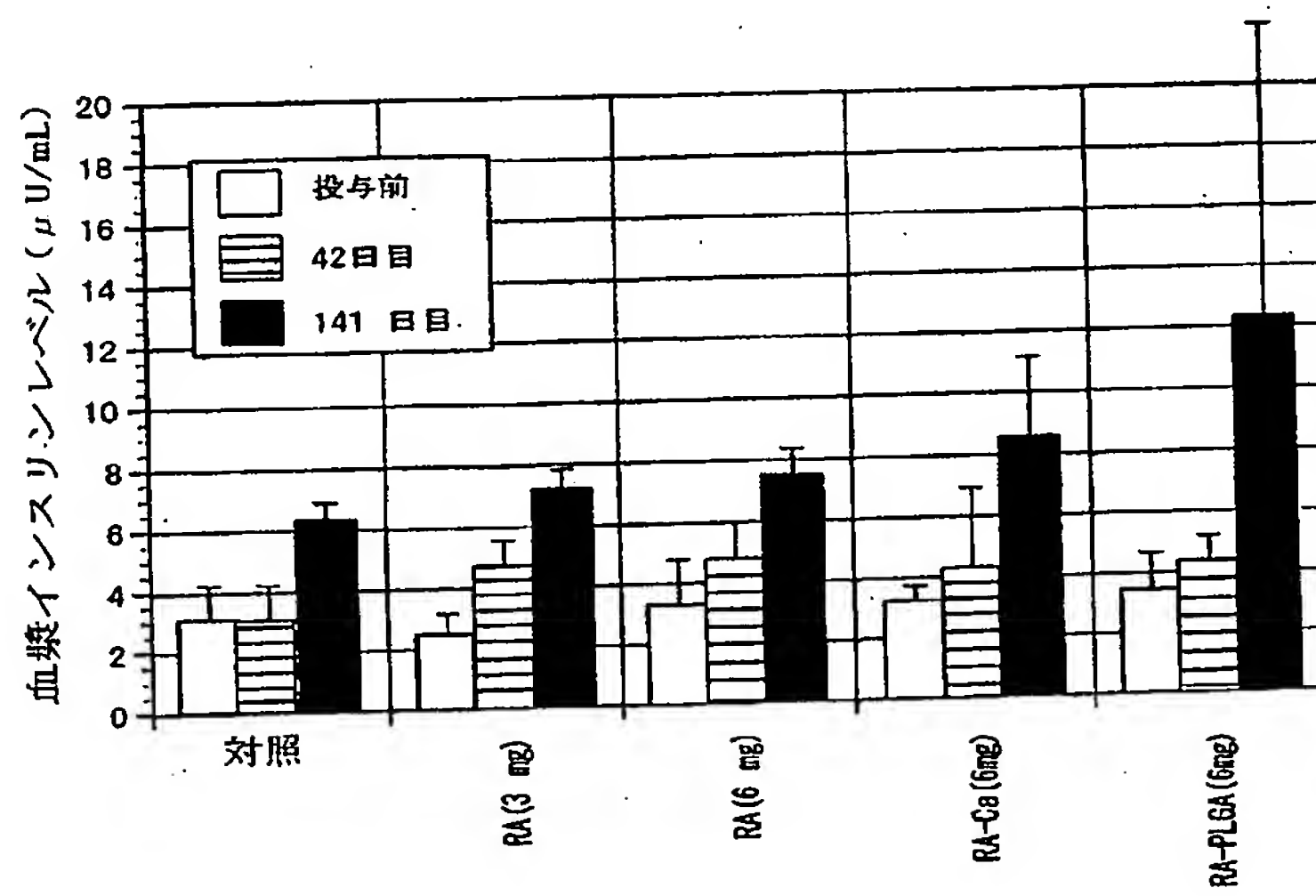
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 血糖値をコントロールすることのみならず、 $\beta$ 細胞が破壊された I 型糖尿病やインスリン分泌機能が低下した I I 型糖尿病の患者を根本的に治療できる新規な糖尿病の治療及び／又は予防薬を提供する。

【解決手段】 レチノイン酸を有効成分として含有する糖尿病の治療及び／又は予防薬を提供する。有効成分として配合されるレチノイン酸は、全トランス-レチノイン酸、その異性体、誘導体、塩、又はプロドラッグであってよい。レチノイン酸は、単独で配合しても、適当な無機又は有機物質とレチノイン酸との複合粒子を調製し、そのレチノイン酸複合粒子を配合してもよい。

【選択図】 なし



認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-015236
受付番号	50400111040
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成16年 1月28日

<認定情報・付加情報>

【提出日】

平成16年 1月23日

【書類名】 出願人名義変更届  
【整理番号】 JP4480STM  
【あて先】 特許庁長官殿  
【事件の表示】  
    【出願番号】 特願2004- 15236  
【承継人】  
    【識別番号】 503360115  
    【氏名又は名称】 独立行政法人科学技術振興機構  
【承継人代理人】  
    【識別番号】 100109726  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 園田 吉隆  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100101199  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 小林 義教  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 058621  
    【納付金額】 4,200円

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願2004-015236
受付番号	50500070962
書類名	出願人名義変更届
担当官	鈴木 夏生 6890
作成日	平成17年 2月18日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】	平成17年 1月17日
【承継人】	
【識別番号】	503360115
【住所又は居所】	埼玉県川口市本町4丁目1番8号
【氏名又は名称】	独立行政法人科学技術振興機構
【承継人代理人】	申請人
【識別番号】	100109726
【住所又は居所】	東京都新宿区西新宿二丁目1番1号 新宿三井ビル53階 園田・小林特許事務所
【氏名又は名称】	園田 吉隆
【選任した代理人】	
【識別番号】	100101199
【住所又は居所】	東京都新宿区西新宿二丁目1番1号 新宿三井ビル53階 園田・小林特許事務所
【氏名又は名称】	小林 義教

特願 2004-015236

出願人履歴情報

識別番号

[503360115]

1. 変更年月日 2003年10月 1日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 埼玉県川口市本町4丁目1番8号  
氏 名 独立行政法人 科学技術振興機構
2. 変更年月日 2004年 4月 1日  
[変更理由] 名称変更  
住 所 埼玉県川口市本町4丁目1番8号  
氏 名 独立行政法人科学技術振興機構

特願 2004-015236

出願人履歴情報

識別番号

[301065216]

1. 変更年月日

2001年10月 3日

[変更理由]

新規登録

住所

神奈川県川崎市多摩区南生田5-8-2

氏名

五十嵐 理慧



特願 2004-015236

出願人履歴情報

識別番号

[504030783]

1. 変更年月日

2004年 1月23日

[変更理由]

新規登録

住所

神奈川県足柄上郡開成町牛島27-17

氏名

山口 葉子